

わが国のがん疼痛治療薬における問題点とその解決方法

国分秀也,^{*,a} 的場元弘,^b 山田安彦,^c 矢後和夫^a

Solutions for the Clinical Problems of Analgesics for Cancer Pain Treatment in Japan

Hideya KOKUBUN,^{*,a} Motohiro MATOBA,^b Yasuhiko YAMADA,^c and Kazuo YAGO^a

^aDepartment of Pharmacy, Kitasato University Hospital, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0375, Japan, ^bDepartment of Palliative Medicine and Psycho-Oncology, National Cancer Center, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan, and ^cDepartment of Clinical Evaluation of Drug Efficacy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science, 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan

(Received April 5, 2010; Accepted October 15, 2010; Published online October 26, 2010)

The pain experienced by cancer patients can be managed in 70–90% of cases by the World Health Organisation protocol for cancer pain. However, cancer pain treatment in Japan is not sufficiently effective. To use medicine safely and effectively, various problems must be solved. Therefore, in this study, appropriate usage of cancer pain treatment was examined. We were able to use acetaminophen suppositories (800 mg each) in cancer pain patients. It was suggested that high serum concentrations of oxycodone and hydrocotarnine might be observed in geriatric patients or in the state of decreased hepatic blood flow, making dose adjustment is necessary for such patients. We also clarified that the conversion ratio from oral oxycodone to intravenous oxycodone/hydrocotarnine was 0.71 ± 0.12 . In addition, we clarified the pharmacokinetics of controlled-release oxycodone in patients with cancer pain. Moreover, the findings of our study indicate that in the steady state, the serum concentrations of fentanyl are not maintained at a constant level for 3 days following the use of transdermal fentanyl. We established a method of appropriately passing a nasal duct for sustained release of fine granules of morphine sulfate. Resolution of the clinical problems associated with cancer pain treatments is anticipated to allow the proper use of cancer pain treatments in Japan.

Key words—cancer pain; appropriate usage; fentanyl; morphine; oxycodone; acetaminophen

1. はじめに

末期がん患者は、疼痛を始め、様々な身体症状や精神的苦痛に悩まされながら死を迎える場合が多く、緩和ケアではこれらの症状をコントロールし、患者あるいはその家族に対して実現し得る最高のQOL (Quality of life) を提供することを目標にしている。がん患者における疼痛の出現頻度は、がんの原発部位や病期、病態、転移などにより異なるが、がんの進行に伴って高くなる。¹⁾ 末期がん患者においては、75%の患者で疼痛の訴えがあり、²⁻⁵⁾ がん疼痛はがん患者にとって、非常に重要な問題となっている。世界保健機関 (WHO; World Health

Organization) では、すべてのがん患者を疼痛から解放することを目的に1982年よりWHOがん疼痛救済プログラムを開始し、1986年にはWHO方式がん疼痛治療法を示した「Cancer Pain Relief」⁶⁾を発刊した。この治療法により70–90%の除痛率が得られることが示され、⁶⁾ その妥当性や有効性を評価する報告がなされている。⁷⁻⁹⁾

WHO方式がん疼痛治療法で推奨されている鎮痛薬のうち、わが国でがん疼痛患者に使用可能な薬剤の種類は近年まで限られており、2001年までには強オピオイド鎮痛薬として、モルヒネ (徐放錠, 坐剤, 注射剤), オキシコドン (複方注射剤) 及びブプレノルフィン (坐剤, 注射剤) が上市されているに過ぎなかった。さらに、オキシコドン注射剤は単独成分の製剤はなく、ヒドロコタルニンとの合剤のみであること、ブプレノルフィンは天井効果 (有効限界) があり^{6,10,11)} 投与量に限界があること等、臨床では使用し難い薬剤であったため、わが国では

^a北里大学病院薬剤部 (〒252-0375 神奈川県相模原市南区北里1-15-1), ^b独立行政法人国立がん研究センター中央病院緩和医療科・精神腫瘍科 (〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1), ^c東京薬科大学薬学部臨床薬効解析学教室 (〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1)

*e-mail: kokubun@kitasato-u.ac.jp

2001年までモルヒネ製剤を中心としたがん疼痛治療が行われてきた。その後、2001年9月に硫酸モルヒネ徐放細粒、2002年3月にフェンタニルパッチ、2003年7月にはオキシコドン徐放錠が上市され、がん疼痛治療薬の選択肢が増加した。しかし、これら新規オピオイド製剤には、臨床において適正に使用する上での十分なデータが整備されておらず、薬剤を安全かつ効果的に使用するためには、種々の問題点を解決する必要がある。また、WHO方式がん疼痛治療法で推奨されている鎮痛薬のうち、わが国で上市されている薬剤であっても、がん疼痛に対しての適切な用法・用量が設定されていないなど、臨床使用する上での問題点があった (Table 1)。

本研究では、質の高いがん疼痛治療を推進するため、これらの問題点を解決すべく、がん疼痛治療薬の適正使用における検討を行った。

2. 高用量アセトアミノフェン坐剤の臨床適用の検討¹²⁾

アニリン系解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェン (APAP; *N*-acetyl-*p*-aminophenol) は、他の非ステロイド鎮痛薬 (NSAIDs; nonsteroidal anti-inflammatory drugs) よりも比較的安全性の高い薬物として広く認知されており、¹³⁻¹⁵⁾ WHO方式がん疼痛治療法の中では第1段階の基本非オピオイド鎮痛薬として推奨されている。中等度から重度の疼痛に対しては、1回1000 mg、1日量上限4000 mgが至適用量であることが確認されており、^{16,17)} WHO方式が

ん疼痛治療法においても1回650-1000 mg、1日量として6000 mgを超えないこととされている。また、欧米諸国や韓国においても1回500-1000 mg、1日量上限4000 mgの用量で用いられている。しかし、わが国におけるAPAPの用法用量は、解熱あるいは軽度の疼痛に対して設定されたものであるため1回300-500 mg、1日900-1500 mgであり、この用量ではがん疼痛患者に用いる場合、十分な鎮痛効果が期待できない。そのため、わが国においてもがん疼痛患者に用いる場合、海外における用法用量 (1回500-1000 mg、1日量上限4000 mg) を目安に投与されているのが現状である。しかし、市販されているAPAP製剤は、散剤、液剤、錠剤及び坐剤のみで注射剤は存在しない。そのため、経口摂取不可能ながん疼痛患者にAPAPを投与する際は、坐剤を使用しなければならないが、市販されているAPAP坐剤の添付文書上の適応は「小児領域における解熱・鎮痛」のみで、製剤規格は1個200 mgが最大量であり、がん疼痛患者に用いる場合、1回に3-5個挿入する必要があり坐剤の使用方法としては適切とは言えない。そこで、1個600 mg及び800 mgの高用量APAP坐剤を院内特殊製剤として調製し、がん疼痛患者に対して臨床使用可能であるかを検討した。

対象患者は、APAP末 (ピリナジン®末) を経口投与した4例 (前立腺がん2例、膀胱がん1例、腎がん1例) 及び高用量APAP坐剤を直腸内投与した5例 (前立腺がん2例、下咽頭がん1例、食道が

Table 1. Problems on Clinical Use of Cancer Pain Drugs in Japan and Our Considerations

鎮痛薬	問題点	検討内容
アセトアミノフェン坐剤	<ul style="list-style-type: none"> 市販製剤の最大規格が200 mgであり、がん疼痛治療に用いるには低用量 	<ul style="list-style-type: none"> 高用量坐剤の調製及び臨床評価の検討
複方オキシコドン注射剤	<ul style="list-style-type: none"> がん疼痛患者を対象とした血中薬物動態に関する情報が不十分 オキシコドン徐放錠との用量変換比が未確立 	<ul style="list-style-type: none"> がん疼痛患者の血中薬物動態の検討 オキシコドン徐放錠との用量変換比の検討
オキシコドン徐放錠	<ul style="list-style-type: none"> 臨床における即効性を期待した不適切な頓服使用 糞便中から排出されたghost pill中のオキシコドン残存量が不明 	<ul style="list-style-type: none"> 吸収動態の検討 ghost pill中のオキシコドン定量
フェンタニルパッチ	<ul style="list-style-type: none"> 通常用法 (3日に1回貼付) における貼付後3日目の疼痛出現 初回投与時や増量時に呼吸抑制等の副作用発現 	<ul style="list-style-type: none"> 一貼付期間内の血中濃度推移の検討 投与量調節法 (半面貼付法) の検討
硫酸モルヒネ徐放細粒	<ul style="list-style-type: none"> 経鼻管投与によるカテーテルの閉塞 	<ul style="list-style-type: none"> 適正な経鼻管投与方法の検討

ん1例, 大腸がん1例)とした. APAPの投与方法は, 経口及び直腸内投与とも1回600–800 mg, 1日4回, 6時間毎の繰り返し投与とした. 高用量APAP坐剤の調製は, まず乳剤性基剤であるウィテプゾールH-15 (30 g)をピーカーにとり, 水浴上で加温溶融した. 次に, APAP末 (800 mg坐剤の場合; 16 g, 600 mg坐剤の場合; 12 g)を乳鉢中にとり研和微細末とし, これにあらかじめ加温溶融したウィテプゾールH-15を少量加えペースト状にし, ピーカーに戻した. 再び少量のウィテプゾールH-15を乳鉢に加え, 内容物を洗い込み, ピーカーに戻した (これを数回繰り返した). 全質均等にした後, 攪拌しながら冷却し, ある程度粘度が高まった状態で2.25 ml坐剤コンテナ20個に充填し, 固化するまで放置した. 血清中APAP濃度測定は, 蛍光偏光免疫測定法 (FPIA; fluorescence polarization immunoassay)を用いたTDXアナライザー (アボットジャパンK.K.)にて行い, 採血は6時間毎に4回以上APAPを投与した定常状態におけるAPAP投与直前の1ポイントとした. さらにAPAPの内服剤及び坐剤における効果, 副作用を確認した.

その結果, 高用量APAP坐剤は, 市販品のジクロフェナクナトリウム坐剤 (ボルタレン®坐剤50 mg)とほぼ同じ大きさであり, 臨床使用可能な大

きさに調製することができた. また, APAP内服剤あるいは高用量APAP坐剤を使用した患者において, 6時間毎に4回以上投与した定常状態における投与直前の血清中APAP濃度の平均値はそれぞれ 8.4 ± 5.4 mg/l及び 8.6 ± 4.5 mg/lであった. また, 投与直前の血清中APAP濃度を1日投与量で除した値の平均はそれぞれ 2.78 ± 1.66 mg/l/g及び 2.99 ± 1.88 mg/l/gであり (Table 2), ほぼ同等な値を示し有意差はなかった ($p=0.545$).

APAP市販坐剤400 mgを単回直腸内投与した時の薬物動態¹⁸⁾は, 最高血清中濃度; 4.2 ± 0.3 mg/l, 最高血清中濃度到達時間; 1.6 ± 0.2 時間, 消失半減期; 2.7 ± 0.3 時間と報告されている. また, APAP内服剤1000 mgを単回経口投与した時の薬物動態¹⁹⁾は, 最高血清中濃度; 9.0 ± 0.4 mg/l, 最高血清中濃度到達時間; 0.9 ± 0.1 時間, 消失半減期; 2.4 ± 0.1 時間と報告されている. 吸収に関しては, 経口投与でほぼ完全に吸収され, そのバイオアベイラビリティは, 1000 mg単回投与の場合89%と報告されている.²⁰⁾ 今回の結果では, 6時間毎に1日4回, 1回600–800 mgの用法・用量において, 高用量APAP坐剤あるいはAPAP内服剤を使用した患者の投与直前における血清中APAP濃度は, 8.6 ± 4.5 mg/l及び 8.4 ± 5.4 mg/lとほぼ同等であった. Walter-Sackら²¹⁾の報告においても, 健常

Table 2. The Steady-state Serum through Acetaminophen Concentration after More than Four Times Administration of Acetaminophen and Liver Function Parameters before and after Administration of Acetaminophen

	Patient No.	Serum concentration (mg/l)	Serum concentration /dose (mg/l/g)	Before administration			After 1 week of administration		
				AST (IU/l)	ALT (IU/l)	T-BiL (mg/dl)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	T-BiL (mg/dl)
Oral	1	3.1	0.97	—	—	—	—	—	—
	2	6.3	2.25	14	4	0.4	14	6	0.3
	3	8.3	2.96	14	18	0.2	34	10	0.4
	4-1	15.8	4.94	20	14	0.5	25	19	0.2
	Mean	8.4	2.78	16.0	12.0	0.37	24.3	11.7	0.30
S.D.	5.4	1.66	3.5	7.2	0.15	10.0	6.7	0.10	
Rectal	4-2	13.0	4.06	110	15	0.2	167	7	—
	5	5.2	1.63	13	14	0.2	14	18	0.2
	6	13.8	5.75	40	34	1	22	17	0.6
	7	4.2	1.31	24	26	0.4	—	—	—
	8	7.0	2.19	26	21	0.2	43	33	0.2
Mean	8.6	2.99	42.6	22.0	0.40	64.1	18.8	0.33	
S.D.	4.5	1.88	38.9	8.3	0.35	70.9	10.7	0.23	

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-BiL, total bilirubin.

成人 12 例を対象として、同用量による APAP 経口投与と直腸内投与で AUC_{0-12h} に有意差がないことを確認しており、本結果と同様であった。また、Marel ら²²⁾は術後小児 40 例を対象とした試験において、APAP 経口投与と直腸内投与を比較して、鎮痛効果及び血清中 APAP 濃度が同等であることを示している。これらのことから、院内特殊製剤として調製した高用量 APAP 坐剤は、良好に吸収されていると考えられ、APAP 内服剤との用量変換比は 1:1 でよいと考えられた。また、副作用に関して (Table 2)、高用量 APAP 坐剤及び内服剤ともに投与前と投与 1 週間後で肝機能検査値 (AST, ALT 及び総ビリルビン値) に有意な変動はなく異常値は確認されなかった ($p=0.173, 0.735$ 及び 0.273)。さらに、APAP を経口投与から直腸内投与に切り替えた 1 症例 (症例 4) では、切り替え前後で鎮痛効果に変化はなく、APAP 内服剤と高用量 APAP 坐剤の血清中 APAP 濃度は、それぞれ 15.8 mg/l 及び 13.0 mg/l であり高用量 APAP 坐剤の方が若干低値であったが、ほぼ同等な値を示していた。しかし、症例 4 は心不全の既往を有し、APAP との因果関係は不明であるが、APAP 投与開始 3 ヶ月後に AST が上昇しており、APAP による心筋障害を発現した可能性が考えられる。APAP による心毒性の報告は、自殺目的で 1 回に APAP 4.8 g を服用した症例²³⁾と 15 g を服用した症例²⁴⁾がある。しかし、いずれも大量投与による報告であり、通常の臨床用量において APAP による心毒性を発現した報告はなされていない。高用量 APAP 投与については、ほかにもいくつかの報告で安全性について検討が行われている。変形性関節症患者を対象として APAP 1 回 1000 mg 、1 日 4000 mg を 6 週間投与し副作用に関する検討を行った 2 文献^{25,26)}においては、消化器症状の発現頻度が多かったものの、いずれも軽度のものと判断されている。また、同様に変形性関節症患者を対象として APAP 1 日 3900 mg 又はナプロキセン 1 日 1000 mg を連続 8 週間投与し胃腸障害及び肝機能障害を比較した報告²⁷⁾において、2 群間でいずれも有意差はなかったとしている。さらに、がん疼痛患者 45 例を対象として、APAP 1 日 $2000-4000 \text{ mg}$ を 4 週間投与した報告²⁸⁾では、肝機能検査値及び腎機能検査値に有意な変化はなく、安全に使用できたとしている。しかし、Kurtovic

ら²⁹⁾は重い栄養不良患者に APAP 1 日 4000 mg を投与したところ重篤な肝機能障害を引き起こしたと報告している。また、Prescott らは APAP の肝毒性に影響を及ぼす因子として、栄養不良、アルコール摂取、人種及び年齢等を挙げている。³⁰⁾血清中 APAP 濃度と副作用の関係は APAP 単回投与において相関性があり、Clark ら³¹⁾は APAP 単回大量投与 ($24-75 \text{ g/回}$) による肝障害やそれによる死亡例を報告している。血清中 APAP 濃度が投与 4 時間後で 300 mg/l 以上、12 時間後で 45 mg/l 以上の場合に重篤な肝毒性発現の可能性があり、投与 4 時間後で 120 mg/l 以下、12 時間後で 30 mg/l 以下であれば肝毒性発現の可能性は低いとされている。³²⁾今回の結果において、投与直前の血清中 APAP 濃度 (投与後 6 時間値) は $3.1-15.8 \text{ mg/l}$ であった。APAP の消失半減期は約 3 時間¹⁸⁾であることから消失速度定数は約 0.231 h^{-1} となる。また、APAP 坐剤及び内服剤の最高血清中濃度到達時間は約 1-2 時間^{18,19)}であることから、APAP 投与後 4 時間以降は、消失相であると考えられる。よって、本結果における投与後 6 時間値から推定した投与後 4 時間及び 12 時間の血清中 APAP 濃度は、 $4.9-25.1 \text{ mg/l}$ 及び $0.8-4.0 \text{ mg/l}$ と計算される。したがって、肝毒性を引き起こす可能性が高いと報告されている濃度よりもはるかに低い値であり、単回投与の場合であれば安全な濃度域であると考えられた。

以上より、院内特殊製剤として調製した高用量 APAP 坐剤は、臨床使用可能であると考えられ、経口摂取不能ながん疼痛患者に対して有用な製剤であると考えられた。しかし、栄養障害を有している患者、心不全患者あるいは高齢者では APAP の副作用が懸念されることから、十分に副作用をモニタリングしながら慎重に使用する必要があると考えられた。また、高用量 APAP の長期投与に関する十分な安全性の臨床報告はなく、今後、症例を積み重ね検討していかなければならない課題である。

3. オキシコドン注射剤の適正使用に関する検討

わが国において、2003 年 7 月にオキシコドン徐放錠 (オキシコンチン®錠) が上市され、現在、がん疼痛患者に対してその使用頻度が増加傾向にある。オキシコドン徐放錠は WHO 方式がん疼痛治療法の第 3 段階に位置する経口強オピオイド鎮痛薬であり、経口モルヒネ徐放製剤の代替薬として有用

性が高い。その理由として、経口オキシコドンと経口モルヒネの鎮痛効果及び副作用について臨床的な相違が認められない³³⁻³⁶⁾ことや、オキシコドンとその活性代謝物のオキシモルフォンは肝臓でほとんど代謝されるため腎機能障害患者においても高度な血清中濃度上昇はなく、比較的 safely に使用可能であること等が挙げられる。³⁷⁾ 一方、モルヒネは腎機能障害患者に使用した場合、活性代謝物の排泄が極度に遅延し、^{38,39)} 副作用が増強することが報告されている。⁴⁰⁻⁴⁴⁾ 一方、末期がん患者においては、認知障害や嚥下困難のため持続的な経口薬治療が不可能になることがあり、その場合経口以外の投与経路を選択する。⁴⁵⁾ オキシコドン徐放錠で鎮痛コントロールされていた患者で経口摂取不能となった場合、わが国ではオキシコドンの坐剤あるいは経皮吸収型製剤は上市されていないため、注射剤を使用する必要がある。しかし、わが国にはオキシコドン単独成分の注射剤は存在せず、オキシコドンとヒドロコタルニンの合剤（複方オキシコドン注射剤；パピナール®注）が上市されているのみである。複方オキシコドン注射剤に含まれるヒドロコタルニンは、オキシコドンの鎮痛効果を増強する目的で配合されているが、その根拠となるデータ⁴⁶⁻⁴⁸⁾は乏しく、血清中薬物動態の報告はない。また、オキシコドン単独成分の注射剤においてもがん疼痛患者を対象とした血清中薬物動態の検討は海外で報告された1報⁴⁹⁾のみであり、がん疼痛患者における複方オキシコドン注射剤の薬物動態学的データは不十分である。また、複方オキシコドン注射剤の血清中薬物濃度変動因子を確認した報告はなく、複方オキシコドン注射剤をがん疼痛患者に適正に臨床使用するためには、個々の患者に合わせた投与量設計を行う必要があると考えられた。さらに、複方オキシコドン注射剤の添付文書上の適応は「激しい疼痛時における鎮痛」であり、がん疼痛患者へ臨床使用した報告はない。そのため、がん疼痛患者へ複方オキシコドン注射剤を安全に臨床使用可能であるかは不明であり、オキシコドン徐放錠から複方オキシコドン注射剤への用量変換比も確立されていない。そこで、がん疼痛患者に対する複方オキシコドン注射剤の適正使用を目的に、オキシコドン及びヒドロコタルニンの同時血清中濃度測定方法を確立し、がん疼痛患者におけるオキシコドン及びヒドロコタルニンの血清中動態及びクリアラ

ンス変動因子について検討を行った。さらに、オキシコドン徐放錠と複方オキシコドン注射剤を使用したがん疼痛患者に対して薬剤変更前後での鎮痛効果及び副作用を調査し、用量変換比について検討を行った。

3-1. 複方オキシコドン注射剤の血清中薬物動態の検討⁵⁰⁾ 対象患者は、複方オキシコドン注射剤による鎮痛コントロールが行われたがん疼痛患者19名とした。投与方法は、持続静注、持続皮下注あるいは点滴静注とした。オキシコドン及びヒドロコタルニン血清中濃度測定法は、HPLC-ECD⁵¹⁾にて行い、採血は、持続静注及び持続皮下注の場合、投与開始後4, 8, 12, 24時間及び48時間以降の計5ポイント、点滴静注の場合（点滴時間；60-80分間）、点滴終了直後、点滴開始2時間後及び6時間後の計3ポイントを原則として行った。薬物動態は、非線形最小二乗法プログラム（MULTI）^{52,53)}を用い、1-コンパートメントモデルで解析した。また、算出したオキシコドン及びヒドロコタルニンのクリアランスに対する影響因子を検討するために、重回帰分析（ステップワイズ法）を行った。予測因子として、年齢、性別、体重、平均血圧、AST、ALT、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、及び7日以内の死亡、肝転移あるいは心不全の有無をモデルに組み込んだ。

その結果、持続静注又は持続皮下注の患者は17例、点滴静注の患者は2例であり、得られた血清中薬物濃度の総数は42ポイントであった。算出された薬物動態パラメータは、オキシコドン；Vd（分布容積）=226.7±105.5 l（Mean±S.D.）、CL（クリアランス）=37.9±25.1 l/h、 $t_{1/2}$ =4.1±1.9 h、ヒドロコタルニン；Vd=276.8±237.2 l、CL=95.1±64.3 l/h、 $t_{1/2}$ =2.0±0.7 hであった。

また、オキシコドン及びヒドロコタルニンのクリアランスに対する影響因子を検討した結果、オキシコドンクリアランスに関しては、年齢及び7日以内の死亡、肝転移あるいは心不全の有無との間に重回帰式で表される有意差がみられた（Oxycodone clearance = -1.459×age - 18.876×(within 7 days on the death, liver metastasis or heart failure) + 134.994, R^2 = 0.517, p = 0.001)。また、ヒドロコタルニンクリアランスに関しては、7日以内の死亡、肝転移あるいは心不全の有無との間に重回帰式で表される有意

差がみられた (Hydrocotarnine clearance= $73.402 \times$ (within 7 days on the death, liver metastasis or heart failure) + 116.395 , $R^2=0.287$, $p=0.027$).

さらに、7日以内の死亡、肝転移あるいは心不全患者群及び死亡前8日以上、肝転移なしあるいは心不全なし患者群に分け、Mann-Whitney's U 検定を行ったところ、オキシコドンクリアランス及びヒドロコタルニククリアランスは、それぞれ $p=0.035$ 及び $p=0.044$ と有意な差が認められ、7日以内の死亡、肝転移あるいは心不全患者群の方が両薬物のクリアランスは低値であった (Fig. 1, オキシコドンクリアランス; A: 43.9 ± 27.2 l/h, B: 20.4 ± 8.8 l/h, ヒドロコタルニククリアランス; A: 119.4 ± 64.4 l/h, B: 50.6 ± 35.1 l/h). また、オキシコドンクリアランスを体重で除した値と年齢との間に負の相関関係が認められた (Fig. 2, $r=0.654$).

オキシコドン薬物動態パラメータは、CL; 37.9 l/h, Vd; 226.71 と算出され、海外でのがん疼痛患者における報告値 (CL; 48.6 l/h, Vd; 211.9 l)⁴⁹ と比較して、クリアランスは低値、分布容積はほぼ同等の値を示していた。海外の報告と比較しクリアランスが低値を示した理由として、母集団の相違が考えられる。今回の対象患者は、終末期患者 (7日以内に死亡)、肝転移患者及び心不全患者等の状態の悪い症例が含まれていたため、クリアランスが低値であったと推察された。ヒドロコタルニク薬物動態パラメータは、CL; 95.1 l/h, Vd; 276.81 と算出され、オキシコドンに比べ分布容積及びクリアランスは高値であった。日本人がん疼痛患者におけるオキシコドン及びヒドロコタルニク薬物動態パラメータ

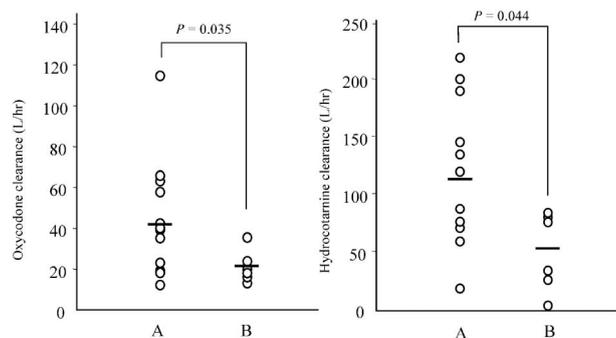


Fig. 1 Influence Factors in Oxycodone and Hydrocotarnine Clearance

A, No cardiac failure, no liver metastasis, or 8 days or more before death and B, Cardiac failure, liver metastasis, or within 7 days on the death.

の報告はなく、本研究により初めて明らかとなった。

オキシコドン及びヒドロコタルニククリアランスに対する影響因子を検討したところ、オキシコドンのクリアランスは、年齢及び終末期患者 (7日以内に死亡)、肝転移あるいは心不全の有無が有意な変動因子として挙げられた。また、年齢とオキシコドンクリアランスの相関関係の検討では、高齢になるに従いオキシコドンクリアランスは低値を示した。オキシコドンは肝臓で約80%代謝されることから、オキシコドンクリアランスの変動要因は肝機能の影響が大きいと考えられ、肝転移の有無がオキシコドンクリアランスの有意な変動因子になったと考えられた。Tallgren ら⁵⁴の報告では、肝移植患者において、移植前と移植後でオキシコドンを静注した場合、消失半減期は平均13.9時間から3.4時間に短縮したとしている。また、Weinstein ら⁵⁵は、オキシコドン徐放錠において、肝機能障害患者では健常成人に比べ、AUCは約2倍、最高血清中濃度は約1.5倍上昇したと報告している。これらの報告からも、オキシコドンは肝機能の状態により血清中濃度が大きく変動することが考えられた。

また、オキシコドンの全身クリアランスは健常成人では 46.8 l/h (= 780 ml/min)⁵⁶、がん疼痛患者では 48.6 l/h (= 810 ml/min)⁵⁷、本結果では 37.9 l/h (= 632 ml/min) と算出されている。一般的な成人の肝血流速度は約 800 ml/min であり、オキシコドンはほとんど肝臓で代謝されることから全身クリア

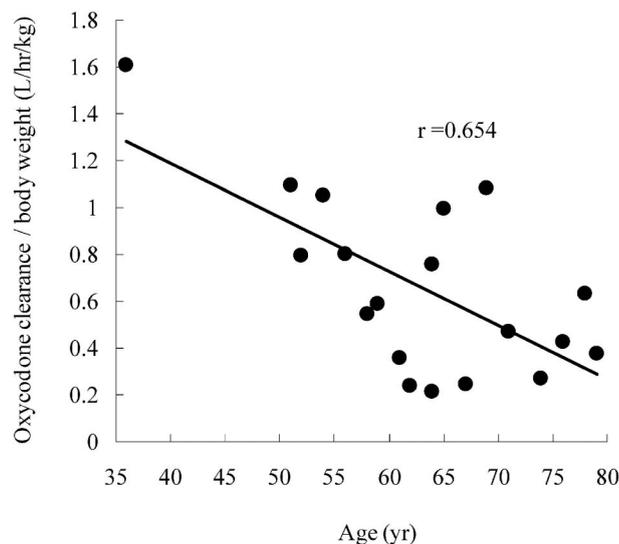


Fig. 2 Relationship between Oxycodone Clearance and Age

ランスは肝クリアランスとみなすことができるため、オキシコドンクリアランスは肝血流速度の変化に大きく影響を受けることが考えられる。このことから、終末期患者（7日以内に死亡）及び心不全患者では、循環血流量の低下が考えられ、肝血流速度低下がオキシコドンクリアランス低下の大きな要因の1つと考えられた。また、ヒドロコタルニンに関しても、オキシコドンと同じ予測因子によりヒドロコタルニンクリアランスの変動因子を検討した。その結果、終末期患者（7日以内に死亡）、肝転移あるいは心不全の有無が有意な変動因子として挙げられた。しかし、ヒドロコタルニンは排泄部位が不明であることから、これら変動因子が有意となった理由は不明である。

以上より、高齢者、終末期患者（7日以内に死亡）、肝転移患者、心不全患者においては、複方オキシコドン注射剤の血清中薬物濃度が上昇する可能性が考えられ、このような患者に複方オキシコドン注射剤を使用する場合は、投与量を減量する等の注意が必要であると考えられた。

3-2. オキシコドン徐放錠と複方オキシコドン注射剤における用量変換比の検討⁵⁸⁾ 対象患者は、オキシコドン徐放錠から複方オキシコドン注射剤、又は複方オキシコドン注射剤からオキシコドン徐放錠へ変更を行った患者18名とした。

オキシコドン徐放錠と複方オキシコドン注射剤の用量変換比は、疼痛の程度が同等となった投与量比を用量変換比とし、薬剤変更前後での鎮静度の変化、呼吸抑制、嘔気及び排便の変化について調査を行った。疼痛の評価については、NRS (numeric rating scale) を用い、^{59,60)} 鎮静度の評価についてはRSS (ramsay sedation score)⁶¹⁾ を用いた。さらに、呼吸抑制、嘔気及び排便の変化については、薬剤変更後、患者自身が評価し薬剤師による患者聞き取り調査を行った。

その結果、疼痛の程度が同等となった用量変換比（注射剤の投与量/徐放錠の投与量）は、平均 0.71 ± 0.12 (Mean \pm S.D.) であった。また、変更前後における疼痛強度 (NRS) 及び副作用 (RSS, 呼吸抑制, 嘔気, 便秘) に変化はなかった。

今回の結果は、オキシコドン徐放錠から複方オキシコドン注射剤への変更において同等の鎮痛効果を示す用量変換比は 0.73 ± 0.09 (Mean \pm S.D.) であ

ったとする丸山らの結果⁶²⁾と一致していた。しかし、丸山らの報告は9例で検討しており、われわれの検討は18例と幅広い母集団であった。がん疼痛患者を対象にPCA (patient-controlled analgesia) ポンプを用いてオキシコドン単独成分の注射剤を投与した海外での臨床研究では、オキシコドン内服剤との用量変換比は、0.70であったと報告している。⁶³⁾ わが国で用いられている複方オキシコドン注射剤は鎮痛効果を増強させる目的でヒドロコタルニンを配合しているため、これまで、オキシコドン徐放錠から複方オキシコドン注射剤へ変更を行う場合にはその作用も考慮しなければならないと考えられてきた。しかし、本結果はオキシコドン単独成分の注射剤を用いて行われた海外での臨床研究⁶³⁾とほぼ同等な用量変換比であり、オキシコドン徐放錠のバイオアベイラビリティ (60–87%) とほぼ一致していた。^{64,65)} また、変更前後の副作用についても検討した結果、鎮静度、呼吸抑制、嘔気及び排便ともに変化はなく、算出された用量変換比で安全に臨床使用可能であることが示された。

以上、今回の検討によりヒドロコタルニンによるオキシコドンの鎮痛作用増強は非常に少ないと考えられ、複方オキシコドン注射剤とオキシコドン徐放錠の用量変換比は約0.7であると考えられた。

4. オキシコドン徐放錠の適正使用に関する検討

オキシコドン徐放錠 (オキシコドン[®]錠) の吸収動態は、オキシコドン徐放錠とオキシコドン水溶液を同時に行った母集団薬物動態解析において、投与後の lag time は約12分と報告されている。⁶⁶⁾ これにより、オキシコドン徐放錠は効果発現が早いと発売当初より報告され、頓服使用している施設が存在する。しかし、オキシコドン徐放錠は、モルヒネ徐放錠 (MS コンチン[®]錠) の薬物放出機構の欠点である短い鎮痛効果持続時間を改善した製剤であり、⁶⁷⁾ その徐放システムは、徐放性マトリックスによりオキシコドンの放出を制御していることから即効性があるとは考え難い。⁶⁸⁾ したがって、オキシコドン徐放錠の頓服使用は不適切と考えられ、事実、われわれはオキシコドン徐放錠使用后、効果発現まで1時間程度必要であった症例を経験している。

また、オキシコドン徐放錠を服用した患者において、錠剤が糞便中にそのままの形状で排出された症例が各施設で多数報告され、その中に薬物が残存し

ていれば追加投与の必要性が懸念された。オキシコドン徐放錠は、アミノアルキルメタクリレートコポリマー RS とステアリルアルコールの 2 重膜によってオキシコドンの放出を制御しており、オキシコドンが放出された後はアミノアルキルメタクリレートコポリマー RS で被覆された顆粒の微小穴となるが、これはある程度の強度を有するため、錠剤形状は崩壊しないことが *in vitro* 溶出試験で確認されている。^{69,70)} しかし、実際の患者の糞便中に排出されたオキシコドン徐放錠 (ghost pill) にオキシコドンがどの程度含有されているかは明らかにされていない。

そこで、オキシコドン徐放錠の不適切な頓服使用を是正し、さらに糞便中から ghost pill が排出された際の追加投与の必要性を検討することにより、オキシコドン徐放錠の適正使用法を確立することを目的として、オキシコドン徐放錠の吸収動態及び ghost pill 中のオキシコドン残存量について検討を行った。

4-1. オキシコドン徐放錠の吸収動態の検討⁷¹⁾

対象患者は、オキシコドン徐放錠で鎮痛コントロールが行われたがん疼痛患者 7 名とした。投与方法は、1 日 2 回 12 時間毎の繰り返し投与とし、食事の 1 時間前の投与とした。血清中オキシコドン濃度測定は、HPLC-ECD⁵¹⁾にて行い、採血は 12 時間毎にオキシコドン徐放錠を 4 回以上投与した定常状態における投与後 0, 1, 2, 3, 6 (又は 8) 及び 12 時間後の計 6 ポイントを原則として行った。吸収動態は、非線形最小二乗法プログラム (MULTI)^{52,53)}で解析した。

その結果、薬物動態パラメータは、Vd/F; 473.0 ± 196.7 l (Mean ± S.D.), kl; 1.082 ± 0.604 h⁻¹, lag time; 0.99 ± 0.40 時間であった。lag time は、約 1 時間と算出され、血清中オキシコドン濃度は投与後 1 時間以降に急激に上昇した (Fig. 3)。

Sunshine ら⁷²⁾の報告では、血清中オキシコドン濃度は測定されていないが、オキシコドン徐放錠内服後効果発現まで 10 mg 投与群で 61.5 分間、20 mg 投与群で 58 分間、30 mg 投与群で 46 分間を要したとしており、われわれの結果を支持するものと考えられた。しかし、Mandema ら⁶⁶⁾の報告では、わが国の製剤と同一徐放機構を有するオキシコドン徐放錠とオキシコドン水溶液の同時母集団薬物動態

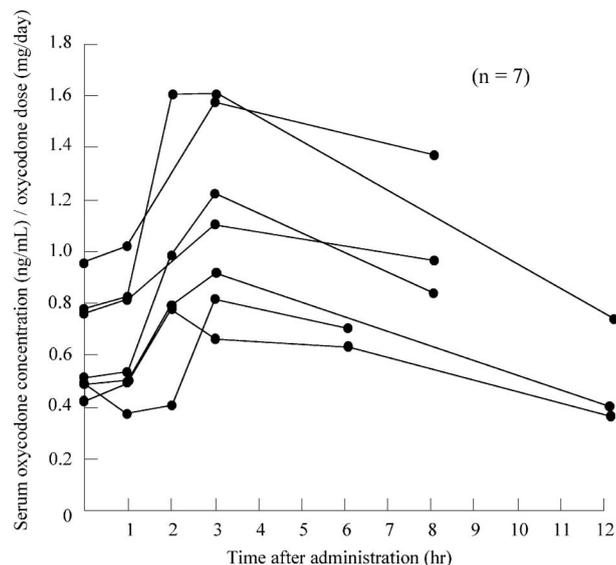


Fig. 3 Serum Concentrations of Oxycodone in Cancer Pain Patients Following Administrations of Controlled-release Oral Oxycodone at Steady State

解析において、2 相性の吸収を示し初期の吸収は比較的速やかであるとしており、lag time は約 12 分と算出している。また、オキシコドン徐放錠の溶出試験⁶⁹⁾において、試験開始後 30 分までに 21.5–33.1 % のオキシコドンが溶出している。これらのことから、オキシコドン徐放錠は、投与初期に比較的速やかに一部のオキシコドンを放出するが、効果発現には、一定の時間を要すると考えられ、頓服使用可能であるとは考え難い。また、今回のわれわれの検討では空腹時投与で設定しているが、健常成人で解析した報告ではオキシコドン徐放錠は食後投与に比べ空腹時投与の方が吸収が速いと報告されている。⁷³⁾ このことから、食後投与の場合、lag time は 1 時間以上になることが予想された。以上、オキシコドン徐放錠の lag time は約 1 時間と算出され、がん疼痛患者における突出痛 (急激な一過性の疼痛) に対し、頓服使用は不適切であると考えられた。

4-2. 糞便中から排出された ghost pill 中のオキシコドン残存量の検討⁷⁴⁾ 対象患者は、糞便中から ghost pill が排出された北里大学病院と国立がんセンター中央病院の 2 症例とし、ghost pill 中のオキシコドン残存量測定方法は、まず、糞便中から排出された ghost pill は、前処理として、錠剤に付着している便を拭き取った後、乳鉢ですりつぶし、蒸留水 20 ml で抽出し、メンブランフィルターでろ過

後、ろ液を測定用試料とした。オキシコドン含量測定は、HPLC-ECD⁵¹⁾にて行った。

症例 1 及び 2 で発見された ghost pill 中のオキシコドン残存量を測定した結果、それぞれ 0.0034 mg (20 mg 錠)、0.0037 mg (20 mg 錠) と微量であった。

以上より、ghost pill 中のオキシコドン残存量は微量であり、オキシコドンは消化管内で十分に放出されていると考えられた。したがって、ghost pill が糞便中から排出されたとしてもオキシコドン徐放錠を追加投与する必要はないと考えられた。

5. フェンタニルパッチの適正使用に関する検討^{75,76)}

フェンタニルパッチ (デュロテップ[®]パッチ, リザーバタイプ) は、支持体、薬物貯蔵層、放出制御膜、粘着層及びライナー (台紙) の 5 層構造からなる製剤である。貼付後、主成分であるフェンタニルは放出制御膜により一定速度で放出され、表皮から受動拡散により吸収されて、肝初回通過効果を受けずに直接体循環に移行する。2.5 mg, 5.0 mg, 7.5 mg 及び 10.0 mg 製剤におけるフェンタニルの放出速度は、それぞれ 25 µg/h, 50 µg/h, 75 µg/h 及び 100 µg/h であり、フェンタニルパッチからのフェンタニル放出量は各製剤の貼付面積に比例する。⁷⁷⁾ フェンタニルパッチは、経皮吸収製剤であるため使用法が簡便であり、嚥下困難な患者に対しても使用可能なことから、患者の QOL 改善や医療従事者及び介護者の負担軽減が期待できる製剤である。わが国では、モルヒネからの切り替えによってのみ使用可能であり、換算表に基いて貼付用量が決定される。⁷⁷⁾

フェンタニルパッチは 72 時間毎の貼り替えで安定した鎮痛効果が維持できるとされているが、海外では 48 時間毎の貼付例⁷⁸⁾ や皮膚加温による放出促進⁷⁹⁾ も報告されている。すなわち、貼付後 72 時間血清中フェンタニル濃度が維持できない例が存在することが推測され、その場合には十分な鎮痛効果が得られないことが懸念される。事実、われわれは貼付後 3 日目に疼痛が出現する症例や投与量を増量しても鎮痛が得られない症例を経験している。そのため、フェンタニルパッチの臨床使用においては、患者における血清中薬物動態を十分に把握しておくことが重要である。日本人がん疼痛患者を対象とした

フェンタニルパッチの血清中薬物動態に関する報告は、水口ら^{80,81)} による報告のみであるが、症例数も少なく不十分であり薬物動態を詳細に把握できるデータではない。一方、フェンタニルパッチ (リザーバタイプ) の最小規格は 2.5 mg 製剤であり、フェンタニルパッチ 2.5 mg 製剤を初回投与した際やフェンタニルパッチ 2.5 mg 製剤から 5.0 mg 製剤へ増量した際に、呼吸抑制を起こした患者を数例経験している。フェンタニルパッチは製剤学的に半量にすることができないため、臨床においてはより低用量のフェンタニルパッチ製剤が望まれている。そこで、がん疼痛患者においてフェンタニルパッチを適正に臨床使用することを目的として、フェンタニルパッチ貼付後の血清中フェンタニル濃度推移及び低用量を投与する方法として半面貼付法について検討を行った。

対象患者は、フェンタニルパッチによる鎮痛コントロールが行われたがん疼痛患者 44 名とした。フェンタニルパッチの投与量は、換算表に従い、前投薬されたモルヒネ 1 日使用量を基に決定し、72 時間毎の貼り替えとした。採血は、フェンタニルパッチ貼付 2 回目以降の貼付後 24 時間、48 時間あるいは 72 時間を原則とし、沼田らの方法⁸²⁾ に従い LC/MS/MS により血清中フェンタニル濃度を測定した。半面貼付方法は、まずフェンタニルパッチ 2.5 mg 製剤の用量印刷面にフェンタニルパッチを 2 等分する線を記入した。次に創傷保護等に用いる医療用ドレッシングテープのテガダーム[®] (スリーエムヘルスケア K.K.) を皮膚に貼付した後、フェンタニルパッチの半分はテガダームの上に、半分は皮膚に直接付くように貼付した。

フェンタニルパッチ投与量と血清中フェンタニル濃度との相関分析を行った結果、相関係数は、貼付後 19-30 時間値で $r=0.9567$ 、貼付後 45-55 時間値で $r=0.8785$ 、貼付後 65-79 時間値で $r=0.9351$ (Fig. 4) であり、フェンタニルパッチ投与量が 25-1000 µg/h の範囲内で血清中フェンタニル濃度は、用量比例性を示した。このことから、血清中フェンタニル濃度の変動はあるものの、投与量が 25-1000 µg/h の範囲内では投与量の増加に伴い血清中フェンタニル濃度も上昇することが明らかとなった。

また、一貼付期間内に 2 ポイント以上採血を行った症例を抽出し、個体内におけるフェンタニルパッ

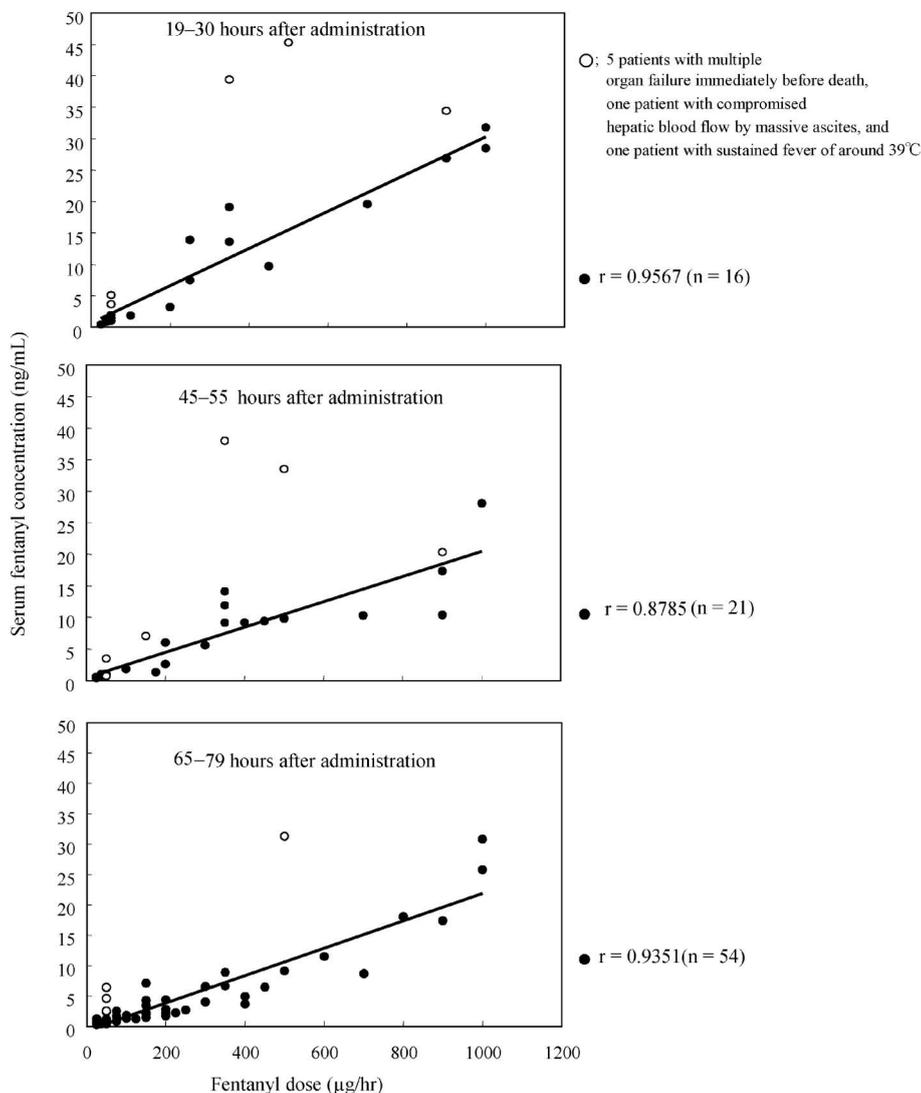


Fig. 4 Relationships between Serum Fentanyl Concentrations and Transdermal Fentanyl Doses
Patient serum samples were collected after the second application of transdermal fentanyl was over.

チ一貼付期間内の血清中フェンタニル濃度変動について対応のある分散分析を行った。その結果、24-48時間、24-72時間及び48-72時間の p 値は、それぞれ0.0038、 <0.0001 及び0.0029と有意差を示し、貼付後24時間から72時間にかけて血清中フェンタニル濃度は経時的に低下した。また、貼付後19-25時間、貼付後45-52時間及び貼付後65-72時間の血清中濃度を投与量で除した値の平均値は、それぞれ 0.030 ± 0.013 (ng/ml/µg/h)、 0.023 ± 0.007 (ng/ml/µg/h)及び 0.014 ± 0.003 (ng/ml/µg/h)であり、貼付後65-72時間値は、貼付後19-25時間値の約47%にまで低下していた (Fig. 5)。

このことから、貼付3日目では血清中フェンタニル濃度低下に伴い鎮痛効果が減弱し、疼痛が出現す

る可能性が考えられた。Robertsonら⁸³⁾は、ネコにおいてフェンタニルを静脈内投与し血清中フェンタニル濃度と鎮痛効果 (熱刺激に対する閾値の変動) を測定したところ、血清中フェンタニル濃度低下に伴い鎮痛効果は減弱したと報告している。このことから、ヒトにおいても同様なことが予想され、事実、われわれはフェンタニルパッチを使用した患者で貼付後3日目に疼痛が出現する症例を多数経験している。また、健常成人を対象として、モルヒネ点滴静注後の血清中モルヒネ濃度と鎮痛効果を検討した報告⁸⁴⁾では、血清中モルヒネ濃度低下に伴い鎮痛効果も減弱することを示している。また、Payneらの報告⁸⁵⁾では、フェンタニルパッチを使用した患者の23.5%が72時間毎の貼り替えでは、十分な鎮痛

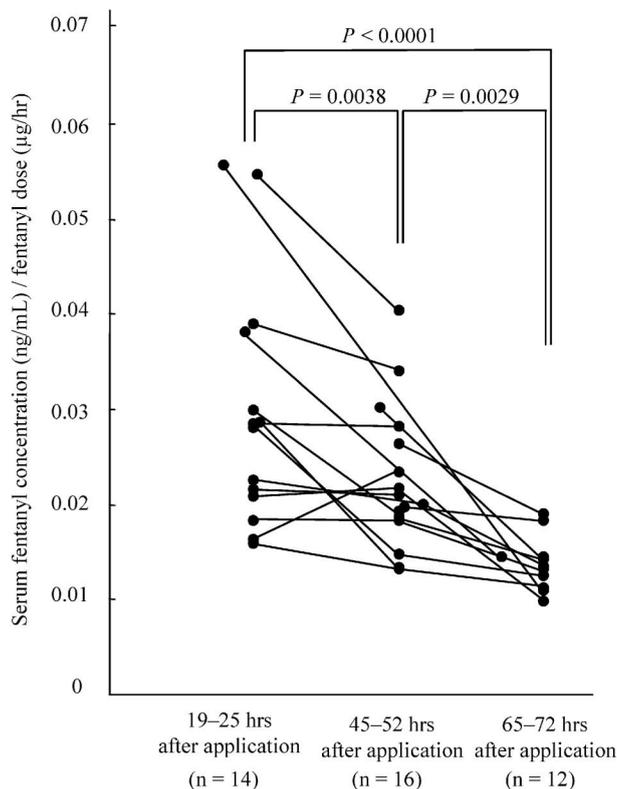


Fig. 5 Intraindividual Variability of Serum Fentanyl Concentration in the Samples Collected at Two or More Time-points within Each Patch Application

コントロールができなかったとしており、米国の添付文書では72時間毎で鎮痛コントロールが不十分な場合は、48時間毎の貼り替えを考慮する旨の記載がなされている。以上、フェンタニルパッチは投与量が25-1000 µg/hの範囲内で、投与量の増加に比例して血清中フェンタニル濃度が上昇することを確認した。また、フェンタニルパッチは3日間、同等の血清中フェンタニル濃度が維持されることが明らかとなり、貼付後3日目では鎮痛効果が減弱する可能性が考えられた。わが国における用法は、72時間毎に貼付することとなっているが、貼付後3日目に疼痛が出現した場合には、血清中フェンタニル濃度が低下した可能性が考えられ、48時間毎の貼り替えを考慮に入れる必要があると考えられた。

さらに、2.5 mg 製剤半面貼付時及び2.5 mg 製剤貼付時における貼付後48-72時間の血清中フェンタニル濃度は、それぞれ 0.286 ± 0.200 ng/ml (Mean \pm S.D.) 及び 0.544 ± 0.265 ng/ml であり、有意な差が得られた ($p=0.011$)。2.5 mg 製剤半面貼付時の平均血清中フェンタニル濃度は2.5 mg 製剤貼付

時の約53%にまで低下していた。Mercadante ら⁸⁶⁾は、2.5 mg 製剤から2倍量の5.0 mg 製剤に増量した2症例で、精神症状、起立性低血圧、嘔気等を発現した症例を報告し、増量時に細かい用量設定が可能となる1.25 mg 製剤が必要であると論じている。また、Peng らの報告⁸⁷⁾では、われわれと同様の半面貼付の試みを行っており、血清中フェンタニル濃度は測定しないものの、その有用性を論じている。さらに、Otis ら⁸⁸⁾の報告では、フェンタニルパッチ1.25 mg 製剤の臨床的有用性と安全性を検討しており、1.25 mg 製剤を開始量としたほうが2.5 mg 製剤で開始した今までの報告と比較して副作用発現に起因する脱落が少なく、患者からの評価も良好であったと報告している。

6. 硫酸モルヒネ徐放細粒の適正使用に関する検討⁸⁹⁾

頭頸部がん等の患者では、腫瘍部位や病状進行によって経口摂取不能となり経鼻カテーテル（以下、カテーテル）により栄養剤や薬剤を投与することがある。このような患者に対し、強オピオイド鎮痛薬の治療を行う場合、2001年9月に上市された硫酸モルヒネ徐放細粒（モルペス®細粒）の有用性は高い。硫酸モルヒネ徐放細粒は平均粒子径が0.25 µmと微細であり、経鼻管投与が可能であるが、カテーテル等への付着やカテーテル閉塞を引き起こすことが考えられた。硫酸モルヒネ徐放細粒の経鼻管投与時の適正使用方法に関する報告はなく、医療用麻薬の管理の面からも早急に検討する必要があった。そこで今回、様々な分散液及びカテーテルを用い、模擬的経鼻管投与実験を行うことにより、その適正使用方法について検討を行った。

6-1. 外観観察におけるシリンジ内の付着実験

硫酸モルヒネ徐放細粒プラセボ0.5 gをカップに採取し、各種分散液をカップの目盛りで20 mlまで加え、シリンジで吸引後、排出した。さらに、用いた分散液10 mlで洗浄し最後に蒸留水10 mlで洗浄した。実験は3回繰り返し、2名のスタッフによりシリンジ内の付着性を目視で観察した。また、事前にシリンジ内を蒸留水で洗浄した場合と洗浄しなかった場合に分け、分散液を蒸留水として上記の操作を行い付着の程度を比較した。

その結果をTable 3に示した。ヤクルト®, のむヨーグルト, カルピスキッズ®, 森永クリープ®液,

Table 3. The Adhesion of Morphes® Fine Granules in the Syringe under Various Dispersion Liquid

Dispersion liquid	Number of times		
	1	2	3
Distillated water	4+	4+	4+
Distillated water (pre-washed the inside of syringe)	1+	1+	1+
Little warm water (37°C)	3+	3+	3+
YAKULT®	—	±	±
100% Orange juice (Minute Maid®)	1+	1+	1+
Nomu yogurt (plain)	—	—	—
CALPIS kids®	—	—	—
Creap®	—	—	—
Creamy	—	—	—
Milk	±	±	—
Saline (Physisalz®)	5+	5+	5+
5% glucose injection	3+	3+	3+
20% glucose injection	2+	2+	2+
50% glucose injection	1+	1+	1+
Ensure® H	—	—	—
Racol®	—	±	±
Twinline®	3+	3+	3+
Clinimeal®	—	—	—
Elental®	1+	1+	1+
Intralipos® 20%	3+	3+	3+
KATSUODASHI soup (2 g/100 ml, 30°C)	1+	1+	1+
Creamy 5 ml+Distillated water 15 ml	1+	1+	1+

Grade of adhesion; 5+ (too much)~± (quite little), — (no adhesion).

Key クリーミー液, 牛乳, エンシュア®H, ラコー
ル®, クリニミール®を分散液とした場合, 硫酸モル
ヒネ徐放細粒プラセボの付着は (—)-(±) とほと
んど認められなかったが, 蒸留水, 生理食塩液, 5
%ブドウ糖注射液, ツインライン®及びイントラリ
ポス®20%を分散液とした場合, (3+) 以上であり
付着は多かった。また, 分散液を蒸留水として, 事
前にシリンジ内を蒸留水で洗浄した場合と洗浄しな
かった場合を比較したところ, 洗浄することにより
シリンジ内の付着の程度は (4+) から (1+) へ大
幅に減少した。さらに, ブドウ糖注射液は高濃度ほ
ど付着が減少する傾向にあった。

6-2. カップ, シリンジ及びカテーテル内のモル ヒネ残存率及びカテーテルへの注入時間の検討

硫酸モルヒネ徐放細粒 0.5 g 又は 5.0 g をカップ
に採取し, 外観観察実験で良好な結果を得た分散液
及び対照として蒸留水を用い, それぞれの分散液を
カップの目盛りで 20 ml まで加え, シリンジで吸引

後, 各種カテーテルに注入した。さらに, 同様の分
散液 10 ml でカテーテルを洗浄し, 最後に蒸留水
10 ml で洗浄した。また, 同時にカテーテルへの注
入時間も測定した。上記操作により模擬的経鼻管投
与実験を行った後, カップ, シリンジ及びカテー
テル内の残存モルヒネ量を HPLC にて測定した。

その結果, 蒸留水ではシリンジ内に投与量の約
65%のモルヒネが残存していた。また, 牛乳, エン
シュア®H, ヤクルト®では, カップ, シリンジ及び
カテーテルの残存モルヒネはほとんど認められな
かった。しかし, カテーテルを SILASCON®とし, 硫
酸モルヒネ徐放細粒 5.0 g を注入した場合カテー
テル内が閉塞してしまった。また, 硫酸モルヒネ徐放
細粒 0.5 g 及び 5.0 g の注入時間は, 牛乳では
NIPRO; 19.7 秒及び 36.3 秒, SILASCON®; 10.3
秒及び「注入不能」, argyle®; 8.7 秒及び 21.5 秒,
エンシュア®H では NIPRO; 29.7 秒及び 40.3 秒,
SILASCON®; 29.3 秒及び「注入不能」, argyle®;
15.7 秒及び 44.7 秒, ヤクルト®では NIPRO; 9.0
秒及び 20.0 秒, SILASCON®; 11.0 秒及び「注入
不能」, argyle®; 7.0 秒及び 20.0 秒であった。分散
液として牛乳及びヤクルト®を用いた場合はエンシ
ュア®H よりも注入時間が短かった。

以上より, 乳製品及びカゼイン含有の経腸栄養剤
は, 硫酸モルヒネ徐放細粒における経鼻管投与時の
分散液として使用可能であることが考えられた。一
方, 分散液を蒸留水, 生理食塩液, 5%ブドウ糖注
射液, カゼイン非含有の経腸栄養剤であるツインラ
イン®あるいは脂肪乳剤であるイントラリポス®20%
にした場合, 付着は多く硫酸モルヒネ徐放細粒の分
散液として使用不可であると考えられた。さらに,
硫酸モルヒネ徐放細粒を大量投与する際は, カテー
テルとして SILASCON®は使用せず argyle®ある
いは NIPRO を使用すべきであると考えられた。

まとめ

以上, 本研究により, WHO 方式がん疼痛治療法
で推奨されている様々な種類のがん疼痛治療薬を適
正に臨床使用することが可能となった。まず,
WHO 方式がん疼痛治療法の第 1 段階である高用量
アセトアミノフェン坐剤が, 1 回 1 個で臨床使用可
能になった。第 3 段階である複方オキシコドン注射
剤では, 高齢, 心不全, 肝転移及び終末期の患者に
おいて, 血清中薬物濃度が上昇するため減量投与す

るべきであることを解明した。また、複方オキシコドン注射剤とオキシコドン徐放錠との用量変換比は0.7であることを明らかとし、適正な用量変換が可能になった。オキシコドン徐放錠では、頓服使用は不適切であることを明らかとした。また、ghost pillが糞便中から排出されたとしてもオキシコドン徐放錠の追加投与は不要であることを見出した。フェンタニルパッチを使用している患者においては、貼付後3日目に疼痛が出現した場合、血清中フェンタニル濃度低下が考えられ2日毎の貼付方法も鎮痛コントロールとして有用であると考えられた。また、硫酸モルヒネ徐放細粒を経鼻管投与する際の適正な分散液を明らかとし、適正な経鼻管投与法を確立した。本研究では、これらのがん疼痛治療薬の臨床使用上の問題点を解決したことで、WHO方式がん疼痛治療法を第1段階から第3段階にわたり、がん疼痛治療薬の適正な臨床使用を可能とした。本研究の成果は、わが国におけるがん疼痛治療を推進するための重要な知見を整備したと考えられた。

謝辞 稿を終えるにあたり本研究に際し、終始御鞭撻、御指導を賜りました東京薬科大学天然医薬品化学教室竹谷孝一教授に深謝いたします。また、臨床研究に際して御指導を賜りました東京薬科大学薬物動態制御学教室林 正弘教授、東京薬科大学製剤設計学教室岡田弘晃教授、東京薬科大学臨床薬剤学研究室太田 伸教授に深謝いたします。また、本研究の遂行にあたり、一方ならぬ御配慮と御督励を頂きました北里大学医学部麻酔科、北里大学病院薬剤部及び東京薬科大学臨床薬効解析学教室の皆様へ深甚なる謝意を表します。

REFERENCES

- 1) Twycross R. G., Fairfield S., *Pain*, **14**, 303–310 (1982).
- 2) Bonica J. J., “The Management of Pain, Cancer pain: Current status and future needs,” 2nd ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1990, pp. 400–445.
- 3) Kane R. L., Wales J., Bernstein L., Leibowitz A., Kaplan S., *Lancet*, **21**, 890–894 (1984).
- 4) Foley K. M., *N. Engl. J. Med.*, **313**, 84–95 (1985).
- 5) Tsuneto S., Ikenaga M., Hosoya J., *The Japanese Journal of Hospice and Palliative Care*, **6**, 482–490 (1996).
- 6) World Health Organization, “Cancer Pain Relief,” WHO, Geneva, 1986.
- 7) Stjernswärd J., Colleau S. M., Ventafridda V., *J. Pain Symptom Manage.*, **12**, 65–72 (1996).
- 8) Jadad A. R., Browman G. P., *JAMA*, **274**, 1870–1873 (1995).
- 9) Grond S., Zech D., Schug S. A., Lynch J., Lehmann K. A., *J. Pain Symptom Manage.*, **6**, 411–422 (1991).
- 10) Hanks G., “Oxford Textbook of Palliative Medicine,” eds. by Doyle D., Hanks G., Cherny N., Calman K., 2nd ed., Oxford University Press, Oxford, p. 342, 1999.
- 11) American Pain Society, “Guideline for the Management of Cancer Pain in Adults and Children,” pp. 53–54, 2005.
- 12) Kokubun H., Toshi K., Matoba M., Hoka S., Yago K., *Palliative Care Research*, **1**, 311–316 (2006)
- 13) Yomiya K., *Nippon Rinsho*, **65**, 49–54 (2007).
- 14) Matoba M., *Clinical Gastroenterology*, **22**, 173–178 (2007).
- 15) Suzuki T., *Journal of Pain and Clinical Medicine*, **6**, 136–139 (2006).
- 16) Moore A., Collins S., Carroll D., McQuay H., Edwards J., *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD001547 (2000).
- 17) Shinoda S., Aoyama T., Aoyama Y., Tomiooka S., Matsumoto Y., Ohe Y., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 157–61 (2007).
- 18) Anhiba® Interview Form.
- 19) Malan J., Moncrieff J., Bosch E., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 843–845 (1985).
- 20) Rawlins M. D., Henderson D. B., Hijab A. R., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **11**, 283–286 (1977).
- 21) Walter-Sack I., Luckow V., Guserle R., Weber E., *Arzneim.-Forsch.*, **39**, 719–724 (1989).
- 22) Van der Marel C. D., Van Lingen R. A., Pluim M. A., Scoones G., van Dijk M., Vaandrager J. M., Tibboel D., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**, 82–90 (2001).
- 23) Nishikawa Y., Fujii Y., Miyauti Y., Maekawa T., Aoki H., Sakabe T., *Japanese Journal of Intensive Care Medicine*, **11**, 483–488 (1987).
- 24) Price L. M., Poklis A., Johnson D. E., *J.*

- Forensic. Sci.*, **36**, 930–935 (1991).
- 25) Williams H. J., Ward J. R., Egger M. J., Neuner R., Brooks R. H., Clegg D. O., Field E. H., Skosey J. L., Alarcón G. S., Willkens R. F., Paulus H. E., Russell I. J., Sharp J. T., *Arthritis. Rheum.*, **36**, 1196–1206 (1993).
 - 26) Pincus T., Koch G. G., Sokka T., Lefkowitz J., Wolfe F., Jordan J. M. Luta G., Callahan L. F., Wang X., Schwartz T., Abramson S. B., Caldwell J. R., Harrell R. A., Kremer J. M., Lautzenheiser R. L., Markenson J. A., Schnitzer T. J., Weaver A., Cummins P., Wilson A., Morant S., Fort J., *Arthritis. Rheum.*, **44**, 1587–1598 (2001).
 - 27) Do J.-H., Hur S.-E., Paek S.-I., Nah J.-M., Kim C.-H., Lee S.-H., Park S.-H., Cho C.-S., Kim H.-Y., Kim W.-U., *J. Korean Rheum. Assoc.*, **11**, 14–24 (2004).
 - 28) Matoba M., Yoshimoto T., Yomiya K., Tomiyasu S., Tamaki T., Hashizume T., Kokubun H., Ryu E., *Pain Clinic*, **28**, 1131–1139 (2007).
 - 29) Kurtovic J., Riordan S. M., *J. Intern. Med.*, **253**, 240–243 (2003).
 - 30) Prescott L. F., *Am. J. Ther.*, **7**, 99–114 (2000)
 - 31) Clark R., Borirakchanyavat V., Davidson A. R., Thompson R. P., Widdop B., Goulding R., Williams R., *Lancet*, **13**, 66–69 (1973).
 - 32) Anderson P. O., Knoben J. E., Troutman W. G., “Handbook of Clinical Drug Data,” 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001, p. 16.
 - 33) Bruera E., Belzile M., Pituskin E., Fainsinger R., Darke A., Harsanyi Z., Babul N., Ford I., *J. Clin. Oncol.*, **16**, 3222–3229 (1998).
 - 34) Heiskanen T., Kalso E., *Pain.*, **73**, 37–45 (1997).
 - 35) Mucci-LoRusso P., Berman B. S., Silberstein P. T., Citron M. L., Bressler L., Weinstein S. M., Kaiko R. F., Buckley B. J., Reder R. F., *Eur. J. Pain*, **2**, 239–249 (1998).
 - 36) Reid C. M., Martin R. M., Sterne J. A., Davies A. N., Hanks G. W., *Arch. Intern. Med.*, **166**, 837–843 (2006).
 - 37) Heiskanen T., Olkkola K. T., Kalso E., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **64**, 603–611 (1998).
 - 38) Osborne R., Joel S., Grebenik K., Trew D., Slevin M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **54**, 158–167 (1993).
 - 39) Pauli-Magnus C., Hofmann U., Mikus G., Kuhlmann U., Mettang T., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **14**, 903–909 (1999)
 - 40) Mercadante S., *Palliat. Med.*, **13**, 95–104 (1999)
 - 41) Bruera E., Brenneis C., Paterson A. H., *J. Pain Symptom Manage.*, **4**, 3–6 (1989).
 - 42) Covington E. C., Gonsalves-Ebrahim L., Currie K. O., Shepard K. V., Pippenger C. E., *Psychosomatics*, **30**, 226–228 (1989).
 - 43) Angst M. S., Bühler M., Lötsch J., *Anesthesiology*, **92**, 1473–1476 (2000).
 - 44) Sjøgren P., Dragsted L., Christensen C. B., *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **37**, 780–782 (1993).
 - 45) Mercadante S., *Cancer*, **86**, 1856–1866 (1999).
 - 46) Okushima K., *Okayama Igakkai Zasshi*, **425**, 612–623 (1925).
 - 47) Uetsuka K., Kushima K., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **42**, 137–147 (1947).
 - 48) “The Japanese Pharmacopoeia, 14th edition,” C-856–859, 2001.
 - 49) Leow K. P., Smith M. T., Williams B., Cramond T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **52**, 487–495 (1992).
 - 50) Kokubun H., Fukawa M., Matoba M., Hoka S., Yamada Y., Yago K., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 2173–2177 (2007).
 - 51) Kokubun H., Ouki M., Matoba M., Kubo H., Hoka S., Yago K., *Anal. Sci.*, **21**, 337–339 (2005)
 - 52) Yamaoka K., Tanigawara Y., Nakagawa T., Uno T., *J. Pharmacobiodyn.*, **4**, 879–885 (1981).
 - 53) Yamaoka K., Nakagawa T., *J. Pharmacobiodyn.*, **6**, 595–606 (1983).
 - 54) Tallgren M., Olkkola K. T., Seppälä T., Höckerstedt K., Lindgren L., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **61**, 655–661 (1997).
 - 55) Weinstein S. H., Gaylord J. C., *J. Pharm. Sci.*, **68**, 527–528 (1979).
 - 56) Poyhia R., Olkkola K. T., Seppala T., Kalso E., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **32**, 516–518 (1991).
 - 57) Smith M. T., Watt J. A., Mapp G. P., Cramond T., *Ther. Drug Monit.*, **13**, 126–130 (1991).
 - 58) Kokubun H., Nakamura K., Fukawa M., Matoba M., Hoka S., Yago K., *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, **34**,

- 2255–2258 (2007).
- 59) De Conno F., Caraceni A., Gamba A., Mariani L., Abbattista A., Brunelli C., La Mura A., Ventafridda V., *Pain*, **57**, 161–166 (1994).
- 60) Paice J. A., Cohen F. L., *Cancer Nurs.*, **20**, 88–93 (1997).
- 61) Ramsay M. A., Savege T. M., Simpson B. R., Goodwin R., *Br. Med. J.*, **2**, 656–659 (1974).
- 62) Maruyama M., Matoba M., Ito N., Isono M., Murakami S., Kokubun H., Ito T., Hoka S., *Japanese Journal of Palliative Medicine*, **17**, 65–69 (2005).
- 63) Kalso E., Vainio A., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **47**, 639–646 (1990).
- 64) Reder R. F., Oshlack B., Miotto J. B., Benziger D. D., Kaiko R. F., *Clin. Ther.*, **18**, 95–105 (1996).
- 65) Leow K. P., Smith M. T., Williams B., Cramond T., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **52**, 487–495 (1992).
- 66) Mandema J. W., Kaiko R. F., Oshlack B., Reder R. F., Stanski D. R., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 747–756 (1996).
- 67) Kaiko R. F., Takeda F., *Symptom Management in Cancer Patients*, **16**, 57–64 (2005).
- 68) Ozaki M., *Medicine and Drug Journal*, **40**, 302–309 (2004).
- 69) Shionogi & Co., Ltd., OxyContin tablets product information, 2001.
- 70) Anderson D. T., Fritz K. L., Muto J. J., *J. Anal. Toxicol.*, **26**, 448–459 (2002).
- 71) Nakamura K., Kokubun H., Komatsu T., Matoba M., Hoka S., Yago K., *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, **34**, 1449–1453 (2007).
- 72) Sunshine A., Olson N. Z., Colon A., Rivera J., Kaiko R. F., Fitzmartin R. D., Reder R. F., Goldenheim P. D., *J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 595–603 (1996).
- 73) Benziger D. P., Kaiko R. F., Miotto J. B., Fitzmartin R. D., Reder R. F., Chasin M., *J. Pharm. Sci.*, **85**, 407–410 (1996).
- 74) Kokubun H., Murakami S., Matoba M., Ito T., Shima Y., Hoka S., Yago K., *Journal of Japanese Society of Hospital Pharmacists*, **40**, 1011–1013 (2004).
- 75) Kokubun H., Matoba M., Hoka S., Yamada Y., Yago K., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **33**, 200–205 (2007).
- 76) Kokubun H., Matoba M., Okazaki M., Hoka S., Yago K., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 447–450 (2008).
- 77) Durotep® MT Patch Interview Form.
- 78) Ashburn M. A., Ogden L. L., Zhang J., Love G., Basta S. V., *J. Pain*, **4**, 291–297 (2003).
- 79) Donner B., Zenz M., Strumpf M., Raber M., *J. Pain Symptom Manage.*, **15**, 168–175 (1998).
- 80) Mizuguchi K., Yamamura H., Takeda F., Hiraga Y., Abe R., Toda T., Ariyoshi H., Tsuneto S., Ohashi Y., *Medicine and Drug Journal*, **37**, 2403–2426 (2001).
- 81) Mizuguchi K., Yamamura H., Takeda F., Hiraga Y., Abe R., Tsuneto S., *Medicine and Drug Journal*, **37**, 2389–2402 (2001).
- 82) Numata C., Teraoka R., Matsuda Y., Mitani A., Miyanaga Y., Yagi K., Hirai M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **31**, 599–605 (2005).
- 83) Robertson S. A., Taylor P. M., Sear J. W., Keuhnel G., *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, **28**, 87–93 (2005).
- 84) Dahan A., Romberg R., Teppema L., Sarton E., Bijl H., Olofsen E., *Anesthesiology*, **101**, 1201–1209 (2004).
- 85) Payne R., Chandler S., Einhaus M., *Anticancer Drugs*, **6**, 50–53 (1995).
- 86) Mercadante S., Villari P., Ferrera P., *J. Pain Symptom Manage.*, **21**, 448–449 (2001).
- 87) Peng Y. R., Sun W. Z., Mok M. S., *J. Pain Symptom Manage.*, **30**, 7–8 (2005).
- 88) Otis J., Rothman M., *Curr. Med. Res. Opin.*, **22**, 1493–1501 (2006).
- 89) Kokubun H., Ito T., Murase S., Shimada S., *Journal of New Remedies and Clinics*, **52**, 461–469 (2003).